

Literatur des Monats Dezember 2018

Moderat hypofraktionierte vs. konventionell fraktionierte IMRT beim lokalisierten PCa

Auswahl und Kommentar von Prof. Dr. Hans Heinzer

[Randomized Trial of Hypofractionated, Dose-Escalated, Intensity-Modulated Radiation Therapy \(IMRT\) Versus Conventionally Fractionated IMRT for Localized Prostate Cancer](#)

Autoren: Karen E. Hoffman, K. Ranh Voong, Lawrence B. Levy, Pamela K. Allen, Seungtaek Choi, Pamela J. Schlembach, Andrew K. Lee, Sean E. McGuire, Quynh Nguyen, Thomas J. Pugh, Steven J. Frank, Rajat J. Kudchadker, Weiliang Du, and Deborah A. Kuban
Journal of Clinical Oncology

Ziel der Studie

Hypofraktionierte Strahlentherapie beruht auf der Gabe höherer täglicher Strahlendosen und kann eventuell die biologische Effektivität im Bereich der Prostata erhöhen. Die Autoren führten eine randomisierte Studie durch, um zu testen, ob eine moderat hypofraktionierte, Intensitätsmodulierte Strahlentherapie (HIMRT) die Tumorkontrolle gegenüber einer konventionell fraktionierten IMRT-Behandlung (CIMRT) bei Männern mit lokalisiertem Prostatakarzinom verbessern kann.

Patienten und Methoden

Die Patienten wurden entweder randomisiert mit 75,6 Gy in 1,8-Gy-Fraktionen über 8,4 Wochen (CIMRT) behandelt oder erhielten 72 Gy in 2,4-Gy-Fraktionen über 6 Wochen (HIMRT, biologische Äquivalenz zu 85 Gy in 1,8-Gy-Fraktionen unter der Annahme einer Prostatakarzinom α -to- β Ratio von 1,5). Ein Therapieversagen wurde als PSA-Rezidiv (Nadir plus 2 ng/ml) oder Initiierung einer Salvage-Therapie definiert. Die *Modified Radiation Therapy Oncology Group* Kriterien wurde für die Graduierung der späten gastrointestinalen (GI) und genitourinären Nebenwirkungen (≥ 90 Tage nach Beendigung der Strahlentherapie) benutzt.

Ergebnisse

Die meisten der 206 Männer (72 %) hatten einen cT1, Gleason 6 oder 7 Tumor (99 %), PSA war ≤ 10 ng/ml (90 %). Hormonblockadetherapie erhielten 24 %. Nach einem medianen Follow-up von 8,5 Jahren hatten weniger Patienten nach HIMRT (n = 10) als nach CIMRT (n = 21; p = 0,036) ein Therapieversagen. Die 8-Jahres-Therapieversagerrate war 10,7 % (95 % CI, 5,8 % - 19,1 %) mit HIMRT und 15,4 % (95 % CI, 9,1 % - 25,4 %) mit CIMRT. Das Gesamtüberleben zeigte zwischen

den Behandlungsverfahren keinen Unterschied ($p = 0,39$). Nach HIMRT zeigte eine erhöhte, aber nicht signifikante Rate an Grad 2 oder 3 GI-Nebenwirkungen (nach 8 Jahren 12,6 % vs. 5,0 %; $p = 0,08$). Die genitourinäre Spättoxizität war ähnlich ($p = 0,84$). Es wurden keine Grad 4 Toxizität beobachtet.

Schlussfolgerung

Die Autoren schlussfolgern, dass die vorliegende Studie eine verbesserte Tumorkontrolle bei Männern mit einem lokalisierten Prostatakarzinom zeigt, die eine moderat hypofraktionierte, intensitäts-modulierte Strahlentherapie mit dem Vorteil einer kürzeren Behandlungszeit erhielten.

Kommentar

Die perkutane Strahlentherapie ist eine Therapieoption für viele Männer mit lokalisiertem Prostatakarzinom. Die tägliche Praxis zeigt, dass sich gelegentlich Patienten aufgrund der langen Behandlungszeit gegen eine perkutane Strahlentherapie entscheiden. Deshalb wird schon seit längerem unter den Strahlentherapeuten diskutiert, ob nicht eine Hypofraktionierung zumindest eine äquivalente Tumorkontrolle erzielt und somit zu einer besseren Akzeptanz führen kann. Hierzu wurden bereits mehrere randomisierte Studien durchgeführt (RTOG 0415, CHHiP, PROFIT, MDACC: Catton C. et al, Prostate Cancer Radiotherapy: An Evolving Paradigm. J Clin Oncol 2018, 36(29):2909-2913). Der Unterschied der aktuell vorgestellten Studie ist gegenüber den genannten Studien die deutlich längere Beobachtungszeit von mehr als 8 Jahren. Dies ist auch nach Meinung der Autoren der Grund, dass ihre Studie erstmalig sogar eine verbesserte Tumorkontrolle nach Hypofraktionierung zeigt. Festzuhalten ist allerdings, dass sich dieser Vorteil nicht in eine Verbesserung des Gesamtüberlebens übertragen lässt. Wichtig ist, dass dies bisher nur bei Patienten mit einem niedrigen und mittleren Risiko-Tumor gezeigt werden konnte. Darüber hinaus erhielten noch 24 % der Patienten der aktuellen Studie eine Hormontherapie, deren Einfluss auf das Therapieansprechen weiterhin zu diskutieren ist. Die bisherigen Studien konnten noch nicht ausreichende Daten liefern, ob durch die Hypofraktionierung ein Nachteil durch eine erhöhte Toxizität in Kauf genommen werden muss. Die aktuelle Studie zeigt eine erhöhte Rate an GI-Toxizität, auch wenn diese nicht signifikant gewesen ist. Unklar bleibt dabei, wie klinisch relevant diese Toxizität für die Patienten gewesen ist.

Insgesamt zeigt diese Studie auch im Kontext anderer randomisierter Studien einen langsamen Paradigmenwechsel der perkutanen Strahlentherapie, hin zu einer moderaten Hypofraktionierung. Diese darf aber nicht mit einer teilweise bereits propagierten Ultrafraktionierung verwechselt werden. Hierbei wird die Bestrahlung auf 5 – 7 (teilweise sogar weniger) Fraktionen reduziert (z.B. Gamma Knife®). Hierzu gibt es noch keine belastbaren Daten aus randomisierten Studien. Deshalb sollte eine solche Behandlung nur innerhalb von kontrollierten Studien angeboten werden.

Die S3-Leitlinien in Deutschland geben zur moderaten Hypofraktionierung bereits Empfehlungen: Aufgrund der noch nicht ausreichend langen Nachbeobachtungszeit ist der Stellenwert der Hypofraktionierung noch nicht abschließend geklärt. Dennoch kann eine Hypofraktionierung unter Anwendung moderner Technik (IMRT + IGRT) und Aufklärung des Patienten „erwogen“ werden. Das Fraktionierungsschema sollte dem der Phase-3-Studien entsprechen. Eine hypofraktionierte Strahlentherapie in der adjuvanten oder Salvage-Situation sowie der pelvinen Lymphknoten sollte nur in Studien durchgeführt werden. Bei einem lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom sollte sie nicht eingesetzt werden. In diesem Zusammenhang sei noch darauf

hingewiesen, dass die Abrechnung der Strahlentherapie in Deutschland unter anderem anhand der durchgeführten Bestrahlungseinheiten erfolgt.

Zusammenfassend ist die moderat hypofraktionierten, Intensitäts-modulierten Strahlentherapie (IMRT) in Deutschland noch nicht die Standardtherapie beim lokalisierten Prostatakarzinom vom niedrigen bis mittleren Risikotyp, wird aber bei den Kollegen der Strahlentherapie aufgrund der zunehmend positiven Daten aus Phase-3-Studien intensiv diskutiert.

- [mehr Literatur zum Thema](#)
- [mehr zu Prof. Dr. Hans Heinzer](#)
- [mehr über die Martini-Klinik](#)